

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-160296

(43)Date of publication of application : 18.06.1999

(51)Int.Cl.

G01N 30/02

G01N 27/62

G01N 30/14

G01N 30/72

(21)Application number : 09-342111

(71)Applicant : SHIMADZU CORP

(22)Date of filing : 26.11.1997

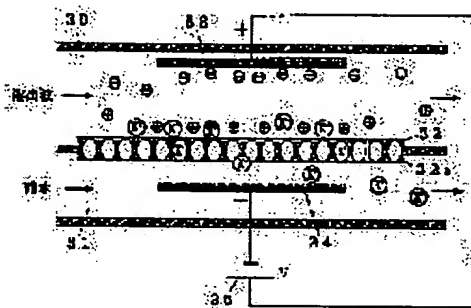
(72)Inventor : KATSUYAMA YUJI

## (54) LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROGRAPH

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To remove a salt or the like in a buffer liquid for causing a contamination of an MS unit.

SOLUTION: A sample liquid channel 30 and a pure water channel 31 are arranged via an ion permeable film 32 for fixing an ion capturable substance 32a having selectivity to ion to be removed. When a voltage is applied to electrodes 33, 34 respectively provided in the channels 30, 31, positive ion containing K<sup>+</sup> to be removed is attracted to the electrode 34 and moved toward the film 32. Only the K<sup>+</sup> is captured to the substance 32a, and further drawn to the channel 31 side according to a potential difference. Thereafter, the K<sup>+</sup> is carried out by a flow of the pure water. Thus, only the ion for causing a contamination can be removed without influence to the ion of the sample component.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-160296

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月18日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	F I	
G 0 1 N	30/02	G 0 1 N	30/02 E
	27/62		27/62 X
	30/14		30/14 Z
	30/72		30/72 C

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平9-342111

(22) 出願日 平成9年(1997)11月26日

(71) 出願人 000001933

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(72) 発明者 勝山 祐治

京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会  
社島津製作所三条工場内

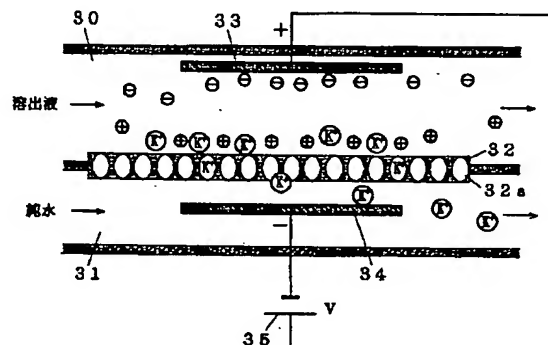
(74) 代理人 弁理士 小林 良平

(54) 【発明の名称】 液体クロマトグラフ質量分析装置

(57) 【要約】

【課題】 MS部の汚染の原因となる緩衝液中の塩類を除去する。

【解決手段】 除去対象のイオンに対し選択性を有するイオン捕捉性物質32aを固定したイオン透過膜32を隔てて、試料液流路30と純水流路31とを配設する。両流路30、31内に設けた電極33、34に電圧を印加すると、除去対象のK<sup>+</sup>を含む正イオンは電極34に引き寄せられてイオン透過膜32方向に向かって移動する。K<sup>+</sup>のみがイオン捕捉性物質32aに取り込まれ、更に電位差により純水流路31側へと抜ける。その後、K<sup>+</sup>は純水の流れによって運び去られる。これにより、試料成分のイオンに影響を与えずに、汚染の原因となるイオンのみを除去することができる。



#### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 液体クロマトグラフ部にて分離した試料液を質量分析部に導入する手前に塩類除去手段を具備した液体クロマトグラフ質量分析装置において、該塩類除去手段は、

- a) 塩類を含む緩衝液を移動相とした試料液が流通する試料液流路と、
  - b) 除去対象のイオンに応じたイオン捕捉性物質を固定したイオン透過膜を隔てて該試料液流路と隣接して配設された液体流路又は液体槽と、
  - c) 該イオン透過膜を挟んでその両側に所定の電位差を生じさせる電圧印加手段と、
- を備えることを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は液体クロマトグラフ質量分析装置（LC/MS）に関し、特に、塩類を含む緩衝液を移動相に用いてクロマトグラフ分析を行なうLC/MSに関する。

##### 【0002】

【従来の技術】 図2は、一般的なLC/MSの一例を示す概略構成図である。液体クロマトグラフ（LC）部10は、移動相を送出する送液部11、該移動相中に試料を注入する試料注入部12、分離用のカラム13、カラム13からの溶出液中の成分を検出する検出器14から構成される。送液部11は水、有機溶媒等の移動相を所定流量をもってカラム13へ送出し、試料注入部12はその移動相中に所定量の試料液を注入する。カラム13を通過する際に試料液中の各試料成分は時間的に分離され、カラム13出口から順次溶出する。検出器14は例えば分光光度計等であって、その溶出液に含まれる各試料成分を検出する。検出器14を通過した溶出液は質量分析（MS）部20に送られる。なお、検出器14を設けずに、カラム13からの溶出液を直接MS部20へ送る構成とすることもできる。

【0003】 MS部20において、溶出液はノズル22からイオン化室21内に噴霧され、溶出液に含まれる試料成分分子はイオン化される。発生したイオンは高真空中に維持される分析室23に導入され、4本のロッド電極から成る四重極フィルタ24の中央の空間に送られる。四重極フィルタ24には交流電圧と直流電圧とが重畳された電圧が印加され、この電圧に応じた特定の質量数（質量 $m$ /電荷 $z$ ）を有するイオンのみが四重極フィルタ24を通り抜けてイオン検出器25に到達する。イオン検出器25では、到達したイオン数に応じた電流が取り出される。

##### 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 LC部10では、試料成分を分離するために、分配、吸着、イオン交換、ゲル

等の様々な分離モードが利用され、それに適合したカラム13が選択される。イオン交換クロマトグラフでは、固定相（イオン交換体）の種類により分離に有効なpHの領域が相違するとともに、移動相のpHにより試料成分の保持値が変わる。このため、移動相のpHを適切に調整するために、種々の緩衝液が使用される。また、吸着等他のクロマトグラフにおいても、例えば生体試料等、特定のpH領域のみで溶解する試料を分析する際に、適当な緩衝液が使用される。

【0005】 ところがLC/MSでは、LC部10において例えばリン酸緩衝液等、塩類を含む緩衝液を移動相として用いると、MS部20においてイオン化を行なう際にその塩類が析出してイオン化室21内部を汚染する。特に高濃度の緩衝液が使用されると汚染は甚だしく、分析の続行が不可能になる。これを防止するには、溶出液がLC部10からMS部20に送られる途中（図2中の位置A）で、上記塩類を除去する必要がある。

【0006】 従来、このような塩類を除去する方法としては、例えば、溶出液を気化させ固体として残った塩類を収集する方法等が知られている。しかしながら、このような方法では、除去対象の塩類のみならず分析対象である試料成分も同時に除去されてしまう。このため、試料成分の濃度が極めて低くなり、分析精度が大幅に劣化する恐れがあった。また、上記塩類の除去装置は大規模であって大きなコストを要するものであった。このようなことから、実用上、塩類の除去は不可能であって、LC/MSでは塩類を含む緩衝液（特に高濃度の緩衝液）を移動相として用いることはできず、その結果、分析可能な試料の種類が制約を受けていた。

【0007】 本発明は上記課題を解決するために成されたものであり、その目的とするところは、種々の高濃度の緩衝液を移動相として利用することができる液体クロマトグラフ質量分析装置を提供することにある。

##### 【0008】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決するために成された本発明は、液体クロマトグラフ部にて分離した試料液を質量分析部に導入する手前に塩類除去手段を具備した液体クロマトグラフ質量分析装置において、該塩類除去手段は、

- a) 塩類を含む緩衝液を移動相とした試料液が流通する試料液流路と、
- b) 除去対象のイオンに応じたイオン捕捉性物質を固定したイオン透過膜を隔てて該試料液流路と隣接して配設された液体流路又は液体槽と、
- c) 該イオン透過膜を挟んでその両側に所定の電位差を生じさせる電圧印加手段と、を備えることを特徴としている。

##### 【0009】

【発明の実施の形態】 上記試料液流路を通る試料液中では、塩類は溶解して正イオンと負イオンとに分離してい

る。例えば、この中の特定の正イオンを除去したい場合、そのイオンのみを選択的に取り込む性質を有するイオン捕捉性物質を固定したイオン透過膜を用いる。この場合、電圧印加手段は該イオン透過膜を挟んで、液体流路又は液体槽側の電位が試料液流路側よりも低くなるように電圧を印加する。試料液流路中に存在する正イオン（上記塩類によるもの以外も含む）は、電位勾配に沿ってイオン透過膜の近傍に集まる。イオン捕捉性物質はその正イオンの中で除去対象の正イオンのみを選択的に取り込み、取り込まれた正イオンは更に電位の低い液体流路又は液体槽側へ飛び出る。つまり、除去対象の正イオンのみがイオン透過膜を通過し、他の正イオンは試料液流路中に残る。なお、液体流路又は液体槽側の液体中における上記除去対象の正イオン濃度を極めて低くしておけば、一旦液体流路又は液体槽側に出た該正イオンはイオン透過膜を逆方向に通過することがない。

#### 【0010】

【発明の効果】このように本発明に係る液体クロマトグラフ質量分析装置によれば、質量分析部の手前において、簡単な構成によって質量分析の際に不所望の塩類を効率的に且つ選択的に除去することができる。このため、液体クロマトグラフの移動相として従来は使用が困難であった高濃度の種々の緩衝液を分析対象の試料に応じて自由に選択することができるので、分析可能な物質の制約がなくなる。また、塩類を除去しても試料成分の濃度は低下しないので、高い分析精度が維持できる。

#### 【0011】

【実施例】本発明に係る液体クロマトグラフ質量分析装置の一実施例を図1により説明する。図1は、本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置においてLC部とMS部との間に設けられる塩類除去手段の構成図である。この例では、LC部の移動相は水であって、緩衝剤として適宜の量のリン酸カリウム ( $K_3PO_4$ ) が添加されているものとする。

【0012】この塩類除去手段では、カラム13からの溶出液が流通する試料液流路30と純水が流通する純水流路31とが、流路方向に延伸するイオン透過膜32を隔てて隣接して配設されている。イオン透過膜32は、例えば、油脂類や有機溶媒類等の疎水性の物質（固体又は液体）から成る膜体に、除去対象のイオンに対し選択性を有するイオン捕捉性物質32aを固定化したものである。例えば正イオンに対するイオン捕捉性物質としては、例えばクラウンエーテル及びその錯体を利用することができる。クラウンエーテルは電子供与性原子として酸素、窒素、硫黄等のヘテロ原子を有する大環状化合物であり、その電子供与性原子が環の内側を向くことにより生じる極性の空孔に容易に正イオンを取り込む。その空孔径と正イオン半径との適合性等に応じて、特定のイオンに対し高い選択性を有する。ここでは、イオン捕捉性物質32aとしてカリウムイオン ( $K^+$ ) に対し高い

選択性を有するクラウンエーテルを用いる。

【0013】上記イオン透過膜32を挟んで両側には平板状の電極33、34が配設され、両電極33、34には直流電源35により所定の電圧Vが印加される。これにより、イオン透過膜32を挟む両電極33、34間には、電極33から電極34に向かって下傾する電位勾配を有する電界が形成される。なお、電圧Vは適宜に定めることができるが、一般には100V以下で充分である。

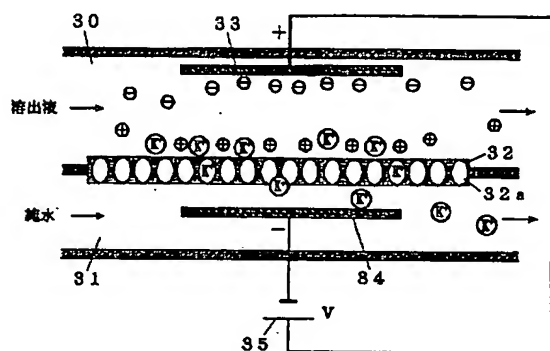
【0014】試料液流路30内を流れる溶出液中には、緩衝剤であるリン酸カリウムが分離して生じたカリウムイオン ( $K^+$ ) 及びリン酸イオン ( $PO_4^-$ ) と、分析対象の試料成分から生じた各種イオンが存在している。上記の如き電位勾配により、正の電荷を有する正イオンはイオン透過膜32の方向に向かって移動し、他方、負の電荷を有する負イオンは電極33に向かって移動する。イオン透過膜32に固定されているイオン捕捉性物質32aは、カリウムイオンのみを試料液流路30側からその内部に取り込む。イオン透過膜32の純水流路31側表面は試料液流路30側表面よりも低い電位となっているから、イオン捕捉性物質32aに取り込まれたカリウムイオンは電極34に引き寄せられて純水流路31側に飛び出る。つまり、イオン捕捉性物質32aを介してカリウムイオンがイオン透過膜32を通り抜ける。純水流路31には所定流量でもって純水が流れているので、純水流路31側に飛び出たカリウムイオンは純水の流れによって運び去られる。常に、試料液流路30側より純水流路31側のほうがそのイオン密度が低くなっているので、カリウムイオンがイオン透過膜32を逆方向に通過して試料液流路30に戻ることはない。

【0015】正イオンであってもカリウムイオン以外はイオン捕捉性物質32aに取り込まれないので、イオン透過膜32を通り抜けることはない。従って、カリウムイオン以外の正イオン及び電極33近傍に集まった負イオンは、連続的に供給される溶出液の流れに押されてMS部20側へと進む。このため、緩衝剤の塩類以外の試料成分は減少することなくMS部20に導入される。

【0016】上記実施例では、リン酸カリウム緩衝剤中のカリウムのみを除去しており、リン酸イオンは溶出液中に残ったままである。しかしながら、MS部20にてイオン化の際に析出して汚染の原因となるのはカリウム、カルシウム等のアルカリ金属類であるので、これらのイオンを除去しさえすれば上記汚染を防止することができる。

【0017】なお、負イオンを除去したい場合にも、その負イオンを選択的に取り込むイオン捕捉性物質を固定したイオン透過膜を用いて同様の方法により除去が可能である。勿論、正イオンに対するイオン捕捉性物質と負イオンに対するイオン捕捉性物質とをそれぞれ固定した2種類のイオン透過膜を併用すれば正イオンと負イオン

【図 1】 本発明に係る液体クロマトグラフ質量分析装



### 3 5…直流電源

